

Family list

22 family members for:

✓ **JP2117651**

Derived from 17 applications.

- 1 **DIHARNSTOFFDERIVATE, VERWENDBAR ALS MEDIKAMENTE, UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNGDIHARNSTOFFDERIVATE, VERWENDBAR ALS MEDIKAMENTE, UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG**
Publication info: AT93230T T - 1993-09-15
- 2 **DIUREA DERIVATIVES USEFUL AS MEDICAMENTS AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF**
Publication info: AU627439 B2 - 1992-08-27
AU2866989 A - 1989-10-05
- 3 **DIUREA DERIVATIVES USEFUL AS MEDICAMENTS AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF**
Publication info: CN1021819C C - 1993-08-18
CN1034538 A - 1989-08-09
- 4 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: DE68908425D D1 - 1993-09-23
- 5 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: DE68908425T T2 - 1993-12-23
- 6 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: DK22289 A - 1989-07-21
DK22289D D0 - 1989-01-19
- 7 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: EP0325397 A1 - 1989-07-26
EP0325397 B1 - 1993-08-18
- 8 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: ES2059714T T3 - 1994-11-16
- 9 **PROCESS FOR PRODUCING DIUREA DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**
Publication info: HU50116 A2 - 1989-12-28
- 10 **PROCESS FOR PRODUCING DIUREA DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**
Publication info: HU207843 B - 1993-06-28
- 11 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: IE63207 B1 - 1995-04-05
IE890179L L - 1989-07-20
- 12 **DIUREA DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**
Publication info: JP2117651 A - 1990-05-02
- 13 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
Publication info: MX9203657 A1 - 1992-07-31
- 14 ✓ **DIUREA DERIVATIVES USEFUL AS MEDICAMENTS AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF**
Publication info: US5091419 A - 1992-02-25
- 15 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
✓ Publication info: US5166429 A - 1992-11-24
- 16 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**
✓ Publication info: US5227492 A - 1993-07-13
- 17 **Diurea derivatives useful as medicaments and processes for the preparation thereof**

BEST AVAILABLE COPY

Publication Info: **US5384425 A** - 1995-01-24

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平2-117651

⑥ Int. Cl.⁵C 07 C 275/30
273/18
275/26

識別記号

庁内整理番号

6761-4H
6761-4H
6761-4H※

⑬ 公開 平成2年(1990)5月2日

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全23頁)

⑭ 発明の名称 ジウレア誘導体及びその製造法

⑯ 特 願 平1-11717

⑰ 出 願 平1(1989)・1月19日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)1月20日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-10098

㉑ 昭63(1988)7月19日 ㉒ 日本(JP) ㉓ 特願 昭63-180119

㉔ 発 明 者 伊 藤 徳 樹 埼玉県浦和市大字大間木614 エンゼルハイム東浦和第2-503号

㉕ 発 明 者 安 永 智 之 東京都板橋区高島平7-21-11 瀬田マンション203

㉖ 発 明 者 飯 泉 裕 一 千葉県我孫子市緑1-2-20 グリーンヒルズ我孫子402

㉗ 発 明 者 新 木 富 雄 東京都板橋区蓮根3-16-1 山之内製薬株式会社蓮根寮南308号室

㉘ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

㉙ 代 理 人 弁理士 長 井 省 三 外1名

最終頁に続く

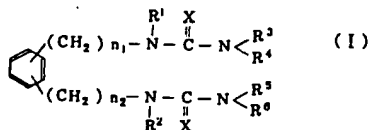
明 細 書

1. 発明の名称

ジウレア誘導体及びその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R¹及びR²は同一又は異なってアルキル基；シクロアルキル基；シクロアルキル基で置換された低級アルキル基を、

R³, R⁴, R⁵及びR⁶は同一又は異なって水素原子；低級アルキル基；シクロアルキル基；アラルキル基；ビリジル基；または未置換又は置換のフェニル基(フェニル基の置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アル

キルアミノ基、低級アシルアミノ基、水酸基、水酸基、低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選ばれる1つ以上の基である。)を、

Xは酸素原子または硫黄原子を、

n₁及びn₂は1乃至6の整数を意味する。

以下同様)

で示されるジウレア化合物又はその塩。

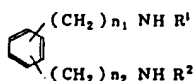
(2) 一般式におけるR¹及びR²が同一または異なるシクロアルキル基、R³及びR⁴が同一または異なる置換のフェニル基(但し、フェニル基の置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選ばれる1つ以上の基である)、R⁵及びR⁶が、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、ビリジル基、未置換または置換のフ

フェニル基(但し、フェニル基の置換基は、上記R³及びR⁴と同じ意味である)、n₁及びn₂が1乃至3の整数である請求項1記載のジウレア化合物又はその塩。

(3) 1,3-ビス[[1-シクロヘプチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン又はその塩。

(4) 1,3-ビス[[1-シクロヘプチル-3-(p-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン又はその塩。

(5) 一般式



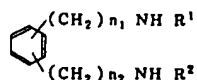
(式中、R¹及びR²は、同一または異なる炭素数5乃至7のシクロアルキル基を、n₁及びn₂は1乃至3の整数を意味する。)

で示されるジアミン化合物又はその塩。

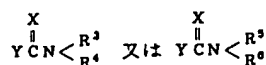
(6) 請求項1記載のジウレア化合物又はその非毒性塩を有効成分として含有するアシル-コ

アルキル基、シクロアルキル基、アラキル基、ビリジル基、未置換又は置換のフェニル基(但し、フェニル基の置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選ばれる1つ以上の基である。)を、Xは酸素原子または硫黄原子を、n₁及びn₂は1乃至6の整数を夫々意味する。)

(8) 一般式



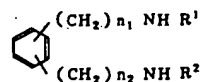
で示されるジアミン化合物と、一般式



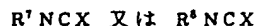
で示されるハロゲン化合物とを反応させることを特徴とする一般式

エンザイムA コレステロール アシルトランスフェラーゼ阻害剤

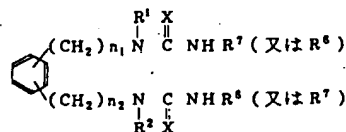
(7) 一般式



で示されるジアミノ化合物と、一般式

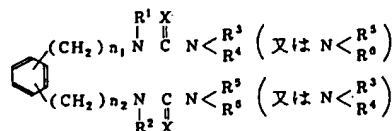


で示されるイソシアナート化合物又はイソチオシアナート化合物とを反応させることを特徴とする一般式



で示されるジウレア誘導体又はその塩の製造法。

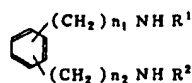
(上記式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換された低級アルキル基を、R⁷及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子、低級



で示されるジウレア化合物又はその塩の製造法。

(上記式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換された低級アルキル基を、R³, R⁴, R⁵及びR⁶は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラキル基、ビリジル基、未置換又は置換のフェニル基(但し、フェニル基の置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキルハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選ばれる1つ以上の基である。)を、Xは酸素原子または硫黄原子を、n₁及びn₂は1乃至6の整数を、Yはハロゲン原子を夫々意味する。)

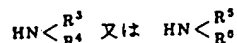
(9) 一般式



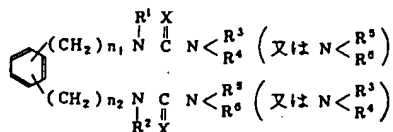
で示されるジアミン化合物と、一般式



で示されるハロゲン炭酸エステルと、一般式



で示されるアミノ化合物とを反応させることを特徴とする一般式



で示されるジウレア化合物又はその塩の製造法。
(上記式中、 R^1 及び R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^0 及び R^5 、 X 、 n_1 、 n_2 、 Y の意味は、請求項8の説明と同じである。)

ルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基から選ばれる1つ以上の基である。)を、

X は酸素原子または硫黄原子を、

n_1 及び n_2 は1乃至6の整数を意味する。

以下同様)

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

血管系におけるコレステロールの沈着が冠動脈性心臓病を含む様々な病気の原因として挙げられる。このうち、アテローム性動脈硬化症は、中間及び大動脈壁の脂質、特にコレステロールエステルの蓄積及び肥厚に特色のある動脈硬化症の形態である。

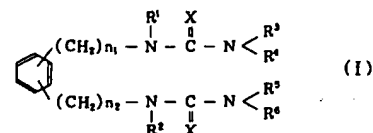
近年、このコレステロールエステルの生成はアシル-CoA:コレステロール アシルトランスフェラーゼ (Acyl-CoA:Cholesterol acyltransferase (ACAT)) により触媒されることが知られてきた。即ち、動脈壁におけるコレステロールエステルの過剰蓄積はACAT酵素の増加と関係している。従って、ACAT酵素の阻害は、

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬として有用な下記一般式(I)で示されるジウレア誘導体、その製造法に関する。

一般式



(式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なってアルキル基；シクロアルキル基；シクロアルキル基で置換された低級アルキル基を、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって水素原子；低級アルキル基；シクロアルキル基；アラルキル基；ピリジル基；または未置換又は置換のフェニル基(フェニル基の置換基は低級アルキル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アシ

コレステロールのエステル化速度を減じ、動脈壁におけるコレステロールエステルの多量蓄積に基づく粥状病変の形成及び発展を抑制することが期待される。

一方、食物中のコレステロールは遊離のコレステロールとして吸収され、ACAT酵素の作用によりエステル化されたのち、カイロミクロンの形で血液中に放出される。従ってACAT酵素の阻害は、食物中コレステロールの腸内からの吸収を抑制し、さらに腸内に放出されたコレステロールの再吸収をも抑制することが期待される。

本発明者等は、このACAT酵素を阻害することにより血管壁におけるコレステロールの沈着を防止し、更に腸管からのコレステロールの吸収を抑制する化合物の創製を目指し鋭意研究した結果、本発明を完成した。

従来のACAT酵素阻害剤としては、アメリカ特許第4,387,105号に開示された化合物が知られているが、本発明に含まれる化合物とは構造が異なってい

る。また、フェニル基にアルキレンを介してウレアが結合したジウレア化合物としては、特公昭46-41462号及び特公昭47-29576号に開示された化合物が知られているが、このものの有用性としてはポリオレフィンの安定化剤、ゴム用劣化防止剤が記載されているのみであり、更には構造においてもこれらの化合物はウレアにおける置換基に関し本発明化合物とは明らかに異なるものである。

(課題を解決するための手段)

即ち、本発明は頭記一般式(I)で示されるジウレア誘導体又はその塩、その製造法に関する。

本発明の化合物(I)は、2個の尿素、又はチオ尿素誘導体がアルキレン基を介してフェニル基に結合しているもので、結合の態様により、オルト-、メタ-、パラ-ジウレア誘導体に大別される。

一般式(I)の定義において、「シクロアルキル基」は、炭素数3乃至18個からなる環状アルキル基であって、例えば、シクロプロピル基、

シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、1-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、1-シクロヘキシルプロピル基、2-シクロヘキシルプロピル基、3-シクロヘキシルプロピル基、1-シクロヘキシルブチル基、2-シクロヘキシルブチル基、3-シクロヘキシルブチル基、4-シクロヘキシルブチル基、シクロヘプチルメチル基、2-シクロヘプチルエチル基、3-シクロヘプチルプロピル基、4-シクロヘプチルブチル基、5-シクロヘプチルペンチル基、シクロオクチルメチル基、2-シクロオクチルエチル基、3-シクロオクチルプロピル基、4-シクロオクチルブチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、シクロドデシルメチル基、シクロトリデシルメチル基、2-シクロトリデシルエチル基、シクロテトラデシルメチル基、シクロペンタデシルメチル基等が挙げられる。

シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロドデシル基、シクロトリデシル基、シクロペンタデシル基等を挙げることができる。特に好ましいものは炭素数6乃至10個のシクロアルキル基である。

「低級アルキル基」は、炭素数が1乃至5個の直鎖状又は分枝状のアルキル基であって、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基(アミル基)、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基で置換された低級アルキル基」は、前記の低級アルキル基の任意の位置が前記のシクロアルキル基で置換されたものであり、例えば、シクロプロピルメチル基、2-

「アルキル基」は、炭素数が1乃至10個のアルキル基であって、例えば、前記低級アルキル基で示した具体例に加え、更に、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、1,2-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、1,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、3,4-ジメチルペンチル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1,1,2-トリメ

チルブチル基, 1,1,3-トリメチルブチル基, 1,2,2-トリメチルブチル基, 2,2,3-トリメチルブチル基, 1-エチル-1-メチルブチル基, 1-エチル-2-メチルブチル基, 1-エチル-3-メチルブチル基, 1-プロピルブチル基, 1-イソプロピルブチル基, オクチル基, 6-メチルヘプチル基, ノニル基, 7-メチルオクチル基, デシル基, 8-メチルノニル基等の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

「アラルキル基」は, フェニル基, ナフチル基, ビリジル基等のアリール基で置換された炭素数1乃至10個のアルキル基である。代表的なものとしては, ベンジル基, フェネチル基, フェニルプロピル基, フェニルブチル基, フェニルペンチル基, フェニルヘキシル基, ナフチルメチル基, ビリジルメチル基, ビリジルエチル基を挙げることができる。

「ビリジル基」は, 2-, 3-又は4-ビリジル基である。

また, フェニル基は, 未置換であるか, 又は

られる。低級アシルアミノ基は, 炭素数1乃至5個のアシル基で置換されたアミノ基を意味し, 例えばフォルミルアミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基, ブチリルアミノ基である。低級アルコキシ基としてはメトキシ基, エトキシ基, プロポキシ基, イソプロポキシ基, ブトキシ基, イソブトキシ基, sec-ブトキシ基, tert-ブトキシ基, ペンチルオキシ基(アミルオキシ基), イソペンチルオキシ基, tert-ペンチルオキシ基, ネオペンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ基, 1,2-ジメチルプロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基が挙げられる。低級アシルオキシ基は炭素数2乃至5個のアシルオキシ基を意味し, 例えばアセチルオキシ基, プロピオニルオキシ基, ブチリルオキシ基等が挙げられる。

以上のフェニル基の置換基は, 同一又は異なるものが1個乃至複数個置換してもよい。

低級アルキル基, ハロゲン原子で置換された低級アルキル基, ハロゲン原子, ニトロ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アシルアミノ基, 水酸基, 低級アルコキシ基又は低級アシルオキシ基で置換されたフェニル基である。

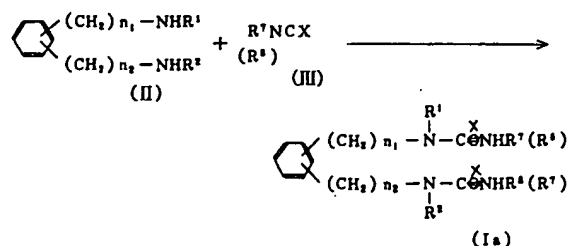
この置換基としての低級アルキル基は前記の意味を有する。ハロゲン原子は, フッ素原子, 塩素原子, 臭素原子, ヨウ素原子を意味する。ハロゲン原子で置換された低級アルキル基は前記の低級アルキル基の任意の位置が前記のハロゲン原子で置換されたものを意味し, 例えばトリクロロメチル基, トリフルオロメチル基, 2,2,2-トリクロロエチル基, 2,2,2-トリフルオロエチル基, 2,2,2-トリプロモエチル基等が挙げられる。モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基は, 前記の低級アルキル基が1個又は2個置換したアミノ基を意味し, 例えばメチルアミノ基, エチルアミノ基, プロピルアミノ基, ジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基等が挙げ

一般式(I)で示される化合物は塩を形成することもでき, 本発明には, 化合物(I)の塩も含まれる。そのような塩としては, 塩酸, 臭化水素酸, ヨウ化水素酸, 硫酸, 硝酸, リン酸等の鉱酸やギ酸, 酢酸, シュウ酸, クエン酸, コハク酸, フマル酸, マレイン酸, リンゴ酸, 酒石酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸等の各種の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

(製造法)

本発明により提供される化合物(I)は種々の方法により製造することができる。以下にその代表的な方法を例示する。

第1製法



(式中, R¹, R²は同一又は異なって水素原子; 低

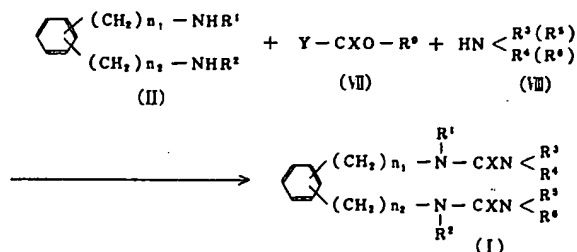
級アルキル基；シクロアルキル基；アラルキル基；ビリジル基；低級アルキル基，ハロゲン原子で置換された低級アルキル基，ハロゲン原子，ニトロ基，アミノ基，モノもしくはジ低級アルキルアミノ基，低級アシルアミノ基，水酸基，低級アルコキシ基または低級アシルオキシ基で置換されていてもよいフェニル基を意味する。以下同様）

本発明化合物中，一般式 (Ia) で示される化合物は，一般式 (II) で示されるジアミノ化合物と，一般式 (III) で示される 1 種又は 2 種のイソシアナート化合物を反応させることにより得ることができる。一般式 (III) で示されるイソシアナート化合物は一般式 (II) で示される化合物に対し通常 2 倍モル乃至過剰モルが用いられる。

反応は N, N-ジメチルホルムアミド，ピリジン，ベンゼン，トルエン，ジオキサン，テトラヒドロフラン，エーテル，クロロホルム，ジクロロメタン，ジクロロエタン，n-ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中，室温下乃至加熱下に行われる。

加温下に設定される。

第 3 製法

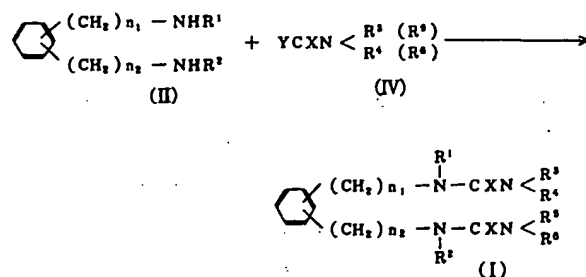


(式中，R³は低級アルキル基又はフェニル基を意味する。以下同様)

本発明化合物 (I) は一般式 (VII) で示されるアミノ化合物に，一般式 (VII) で示される炭酸ハロゲン化合物を反応させカルバミン酸エステルとしたのち，更に一般式 (II) で示される化合物を反応させることによっても得ることができる。

一般式 (VII) で示される炭酸ハロゲン化合物としては，例えばイソブチル炭酸クロライド，メチル炭酸クロライド，エチル炭酸ブロマイド，フェニル炭酸クロライド等である。また，反応を促進させ

第 2 製法



(式中，Yはハロゲン原子を意味する。以下同様)

本発明化合物は一般式 (II) で示されるアミノ化合物と一般式 (IV) で示されるハロゲン化合物とを反応させることによっても得ることができる。

反応は，一般式 (II) で示されるアミノ化合物と 2 倍乃至過剰モルのハロゲン化合物 (IV) とを N, N-ジメチルホルムアミド，ベンゼン，トルエン，ジオキサン，テトラヒドロフラン，エーテル，クロロホルム，ジクロロメタン，ジクロロエタン，n-ヘキサン等の不活性溶媒中で反応させることにより行われる。反応温度は原料化合物や溶媒の種類により適宜調節されるが，通常，室温下乃至

るために炭酸カリウム，炭酸ナトリウム，水酸化ナトリウム，水酸化カリウム，トリエチルアミン，N, N-ジメチルアニリンの如き塩基の存在下に行なうのが有利な場合がある。

反応溶媒としては，N, N-ジメチルホルムアミド，クロロホルム，ベンゼン，トルエン，キシレン，ジオキサン，エーテル，テトラヒドロフラン，クロロホルム，ジクロロメタン，ジクロロエタン等の不活性溶媒であればいずれでもよい。反応温度は，一般式 (II) で示されるアミノ化合物と炭酸ハロゲン化合物の反応においては冷却下乃至室温下に，また，ここで得られたカルバミン酸エステルと化合物 (II) の反応においては室温下乃至加温下に設定される。

その他の製造法

目的化合物を製造するその他の方法として，一般式 (I) の化合物における置換基を相互に変換する方法がある。相互変換法の主なものとしては，フェニル基の置換基のうち，

① アミノ基をモノもしくはジ低級アルキルアミ

ノ基に変換する方法

② ニトロ基をアミノ基に変換する方法

③ アミノ基をアシルアミノ基に変換する方法

④ アシルオキシ基をヒドロキシ基に変換する方法

などである。

このうち芳香族アミノ基を芳香族(モノもしくはジ)アルキルアミノ基に変換するには通常のアシル化反応が用いられるが、特にアルデヒドと反応させイミンとし、これを還元してアミンを得る還元的アミノ化が好適である。イミンの還元には、パラジウム-炭素、酸化白金等の触媒を用いる接触還元もしくはシアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム等の金属水素化物を用いるのが好適である。

芳香族ニトロ基を芳香族アミノ基に変換するには、常法による接触還元が用いられる。触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、白金などが用いられる。

芳香族アミノ基のアシルアミノ基への変換は、

(i) 一般式(IX)で示されるカルボニル化合物と一般式(X)で示されるアミノ化合物とを反応させたのち所望により還元するか、あるいは

(ii) 一般式(XI)で示されるジアミン化合物と一般式(XII)で示されるカルボニル化合物とを反応させ、その後所望により還元することによって行なわれる。

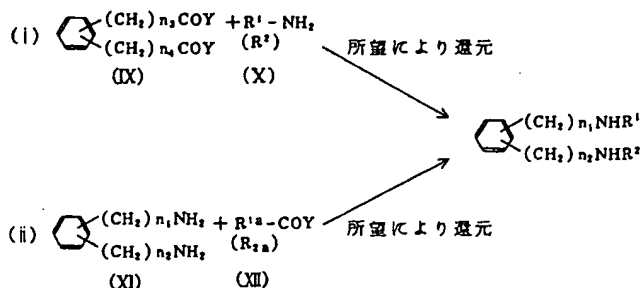
化合物(IX)と化合物(X)又は化合物(XI)と化合物(XII)との反応温度は氷冷下乃至室温下に設定される。

反応溶媒としてはベンゼン、ヘキサン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。尚、反応を促進させるためにトリメチルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を添加してもよい。

次に還元は、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル等の溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メト

低級アルキルカルボン酸の無水物、ハライド、混合酸無水物などの反応性誘導体を用いる通常のアシル化が利用できる。

さらに、アシルオキシ基のヒドロキシ基への変換は、塩基(たとえば、苛性ソーダ、苛性カリ、炭酸ソーダなど)を用いて容易に行うことができる。また目的化合物の製造原料となるジアミノ化合物(II)は以下の様にして製造される。



(式中Yは、水素原子又はハロゲン原子を n_1 , n_2 は0又は1乃至5の整数を、 R^{1a} , R^{2a} は夫々 R^1 , R^2 からメチレン基の少ない基を意味する。)

一般式(II)で示されるフェニレンジアミン誘導体は

キシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボラン硫化ジメチル錯体等で処理することにより行われる。

反応温度は通常氷冷下乃至加温下に設定される。

このようにして製造された本発明化合物(I)は遊離のままあるいはその塩として常法により造塩あるいは脱塩し単離精製される。単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

(発明の効果)

本発明化合物(I)又はその塩は、ACAT酵素を阻害することにより血管内においては、動脈壁平滑筋細胞内へのコレステロールエステルの蓄積を抑制する。また、既存の脂質低下剤と比較して、コレステロールの腸管からの吸収を抑制し、肝臓内におけるコレステロールの異化排泄を促進することにより血中コレステロールの低下のみならず、動脈壁におけるコレステロールエステルの蓄積及び貯蔵を減少させ、アテローム性動脈硬化病変の形成又は発展を抑制する。

また、本発明化合物(I)又はその塩は、動物実験によれば、優れた血液中総コレステロール並びに低比重リポ蛋白(LDL)の低下作用を有しており、脂質低下作用と同時に動脈硬化症の関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、一過性虚血発作、狭心症、末梢性血栓および閉塞等の予防、治療に有用である。

本発明化合物の効果は、次の様にして確認されたものである。

i) ACAT 酵素阻害活性

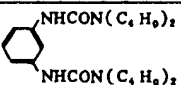
実験例 ウサギ肝ミクロソームのアシル-CoA ; コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 活性に対する阻害作用

家兎肝ミクロソームを Heider¹⁾の方法に従って調製し、酵素画分とする。

0.154 M リン酸緩衝液 (pH 7.4), 2 mM ジチオスレイトール 36 μ M 牛血清アルブミン, 10-100 μ g ミクロソーム画分に、Suckling²⁾の方法に従って調製したリポソームを 20% v/v

となるように加える。これに各濃度検体化合物のジメチルスルフォキシド溶液を 2% v/v で加え、37℃, 5 分間加温する。次いで 1-¹⁴C-オレオイル CoA を含む、36 μ M オレオイル CoA を加え、37℃, 10 分間加温した後、クロロホルム/メタノール (=2/1) 添加して反応を停止する。攪拌後、クロロホルム層に抽出されるコレステロールオリエイトを薄層クロマトグラフィーにて分離後、放射活性を測定し ACAT 活性とした。

表 1

検体化合物	ACAT 酵素活性阻害作用 IC ₅₀ % (M)
 NHCON(C ₆ H ₅) ₂ NHCON(C ₆ H ₅) ₂ アメリカ特許第 4,387,105 実施例 341 (但し、同実施例 には具体的開示はない。)	6.6 × 10 ⁻⁷
本願実施例 1 の化合物	1.8 × 10 ⁻⁸
本願実施例 47 の化合物	4.4 × 10 ⁻⁸

1) J. G. Heider et. al. J. of Lipid Res. Vol. 24, 1127-34 (1983)

2) K. E. Suckling et. al. FEBS Letters, Vol. 151, No. 1 111-116, (1983)

ii) 脂質低下作用 ;

生後 5 週令のスプラグ ドウリー (Sprague-Dewley) の雄性ラットにコレステロール 1.5% と胆汁酸 0.5% 含有食餌を 7 日間与え、最後の 5 日間、メチルセルロース 0.5% 水溶液に懸濁させた本発明化合物(I)を 1 日 1 回経口ゾンデによって投与し、最終投与 2 時間後にエーテル麻酔下採血し、血清の総コレステロール及び HDL-コレステロールの量を測定した。コレステロールの測定は、シーデル、J 等 ; ジャーナル オブ クリニカル ケミストリー アンド クリニカル バイオケミストリー 第 19 巻 838 頁 1981 年 (Siedel, J., et al; J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19 838 (1981)) に記載されている方法で、また HDL-コレステロールの測定はリビッド第 11 巻 628 頁 1976 年 (Ishikawa, T. T., et. al., Lipids 11 628 (1976)) に記載されている方法で行なった。

この方法によれば本発明化合物(I)又はその塩は、3-30 ㎎/kg において有効に血清コレ

ステロール低下させた。

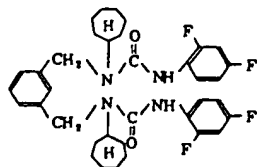
本発明化合物(I)やその塩を主成分として含有する薬剤は、当分野において通常用いられている製剤用担体、賦形剤等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人 1 日 50-500 ㎎ 程度であり、これを 1 回で、あるいは 2-4 回に分けて投与する。

(実施例)

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。実施例中、¹H-NMR は水素核磁気共鳴スペクトルを、mp は融点を、Mass は質量分析値を、IR は赤外線吸収スペクトルを意味する。

実施例 1.



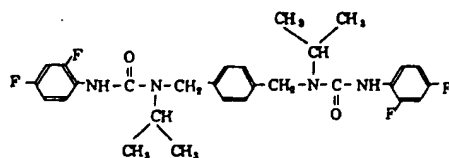
N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 1g を n-ヘキサン 50 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながら 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート 1.04g を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した後イソプロパノールで再結晶して 1,3-ビス[1-シクロヘブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 1.6g を得た。

- (i) mp 71 ~ 72 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 639 (M⁺ + 1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₅H₄₂N₄O₂F₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	67.69	6.63	8.77
実測値	67.68	6.71	8.74

実施例 1 と同様にして次の化合物を得た。

実施例 2.

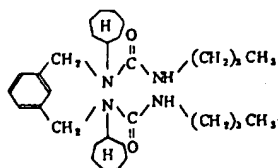


1,4-ビス[[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-イソプロピルウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) mp 167 ~ 168 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 531 (M⁺ + 1)
 (iii) 元素分析値 (C₂₈H₃₀N₄O₂F₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	63.39	5.70	10.56
実測値	63.40	5.93	10.42

実施例 3.

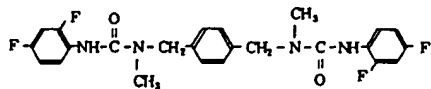


1,3-ビス[(3-n-ブチル-1-シクロヘブチルウレイド)メチル]ベンゼン

- (i) mp 132 ~ 133 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 527 (M⁺ + 1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₂H₃₄N₄O₂ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	72.96	10.33	10.64
実測値	72.72	10.32	10.44

実施例 4.



N,N'-ジデシル-m-キシリレンジアミン 833 mg を n-ヘキサン 20 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながら 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート 620 mg を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残留物をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、
3-ビス[[1-デシル-3-(2,4-ジフルオ
ロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 750 mg
を得た。

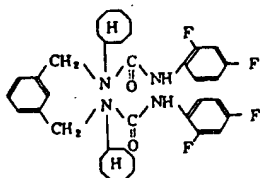
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

0.88(6H, t), 3.36(4H, t), 4.60(4H, s)

(iii) IR (cm^{-1}), 1660, 1540, 1440

実施例 5 と同様にして次の化合物を得た。

実施例 6.

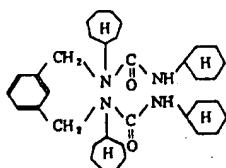


1,3-ビス[[1-シクロオクチル-3-(2,
4-ジフルオロフェニル)ウレイド]メチル]ベン
ゼン

(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

4.48(4H, s), 6.24(1H, d), 8.02(1H, m)

実施例 8.



1,3-ビス[(1-シクロヘプチル-3-シク
ロヘキシルウレイド)メチル]ベンゼン

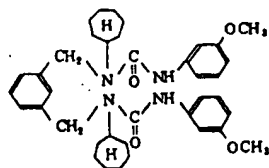
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

4.32(4H, s)

(iii) Mass (FAB) m/z 579 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}) 2860, 1636, 1530

実施例 9.

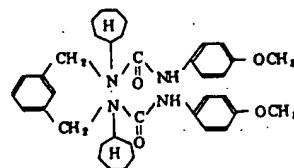


1,3-ビス[[1-シクロヘプチル-3-(m

(ii) Mass (FAB) m/z 667 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}), 1672, 1536, 1432, 1198

実施例 7.



1,3-ビス[[1-シクロヘプチル-3-(p
-メトキシフェニル)ウレイド]メチル]ベン
ゼン

(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

3.74(6H, s), 4.52(4H, s), 6.68(4H, d)

(ii) Mass (FAB) m/z 627 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}), 1646, 1514, 1232

-メトキシフェニル)ウレイド]メチル]ベン
ゼン

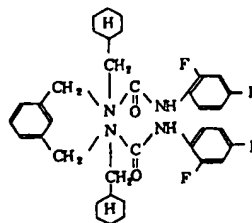
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

3.76(6H, s), 4.48(4H, s)

(ii) Mass (FAB) m/z 627 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}), 1654, 1608, 1540, 1496,
1456

実施例 10.



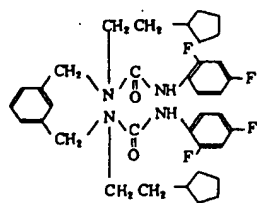
1,3-ビス[[3-(2,4-ジフルオロフェニ
ル)-1-シクロヘキシルメチルウレイド]メ
チル]ベンゼン

(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

3.18(4H, d), 3.58(4H, s), 6.42(1H, d)

- (ii) Mass (FAB) m/z 639 ($M^+ + 1$)
 (iii) IR (cm^{-1}), 2936, 1654, 1616, 1524

実施例 11.



1,3-ビス[[3 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - シクロペンチルエチルウレイド] メチル] ベンゼン

- (i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
 3.36(4H, t), 4.60(4H, s), 6.42(1H, d)
 (ii) Mass (FAB) m/z 439 ($M^+ - 1$)
 (iii) IR (cm^{-1}), 2960, 1652, 1616, 1532, 1434

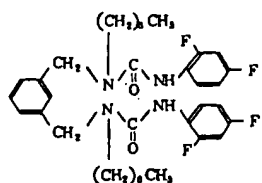
で2時間攪拌後析出している固体を濾取し、メタノールで再結晶して1,4-ビス[[1-ヘブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] メチル] ベンゼン 2.3gを得た。

- (i) mp 107 ~ 108 °C
 (ii) Mass (EI) m/z 642 (M^+)
 (iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	67.27	7.21	8.72
実測値	67.23	7.25	8.71

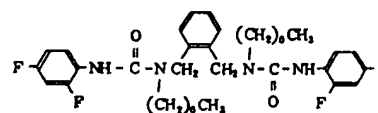
同様にして次の化合物を得た。

実施例 14.



1,3-ビス[[3 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヘブチルウレイド] メチル] ベンゼン

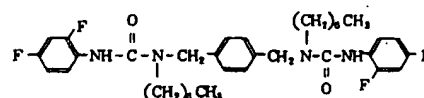
実施例 12.



1,2-ビス[[3 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヘブチルウレイド] メチル] ベンゼン

- (i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
 0.88(6H, t), 3.36(4H, t), 4.68(4H, s)
 (ii) Mass (FAB) m/z 643 ($M^+ + 1$)

実施例 13.

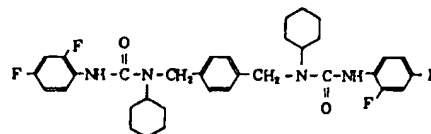


N,N'-ジヘブチル-p-キシリレンジアミン 1.5g を n-ヘキサン 20 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながら 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート 1.4g を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下した。室温

- (i) mp 69 ~ 70 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 643 ($M^+ + 1$)
 (iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計最値	67.27	7.21	8.72
実測値	67.30	7.33	8.70

実施例 15.

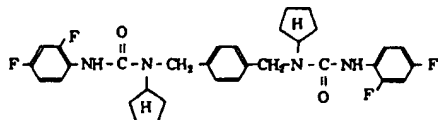


1,4-ビス[[1 - シクロペンチル - 3 - (2,4 - ジフルオロフェニル) ウレイド] メチル] ベンゼン

- (i) mp 165 ~ 167 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 583 ($M^+ + 1$)
 (iii) 元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	65.97	5.88	9.62
実測値	65.96	5.94	9.58

実施例 16.



1,4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] メチル]
ベンゼン

- (i) mp 176 ~ 177 °C
(ii) Mass (FAB) m/z 611 (M⁺+1)
(iii) 元素分析値 (C₃₄H₃₈N₄O₂F₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	66.87	6.27	9.17
実測値	66.69	6.28	9.08

1,4-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] メチル]
ベンゼン

- (i) mp 89 ~ 91 °C
(ii) Mass (FAB) m/z 639 (M⁺+1)
(iii) 元素分析値 (C₃₆H₄₂N₄O₂F₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	67.69	6.63	8.77
実測値	67.62	6.81	8.62

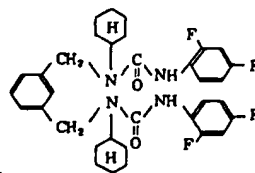
実施例 19.



1,3-ビス[[1-シクロペンチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] メチル]
ベンゼン

- (i) mp 150 ~ 151 °C

実施例 17.

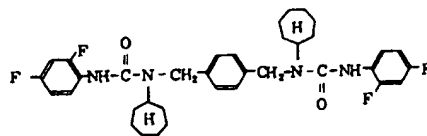


1,3-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] メチル]
ベンゼン

- (i) mp 98 ~ 99 °C
(ii) Mass (FAB) m/z 611 (M⁺+1)
(iii) 元素分析値 (C₃₄H₃₈N₄O₂F₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	66.87	6.27	9.17
実測値	66.99	6.21	8.96

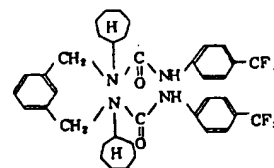
実施例 18.



- (ii) Mass (FAB) m/z 583 (M⁺+1)
(iii) 元素分析値 (C₃₂H₃₄N₄O₂F₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	65.97	5.88	9.62
実測値	65.73	5.97	9.60

実施例 20.

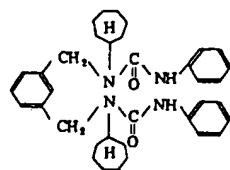


1,3-ビス[[1-シクロペンチル-3-(p-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド] メチル]
ベンゼン

- (i) mp 169 ~ 170 °C
(ii) Mass (FAB) m/z 703 (M⁺+1)
(iii) 元素分析値 (C₃₈H₄₄N₄O₂F₆ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	64.94	6.31	7.97
実測値	64.89	6.35	7.94

実施例 21.

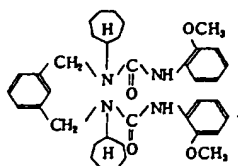


1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-フェニルウレイド)メチル]ベンゼン

- (i) mp 160 ~ 162 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 567 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₀H₄₀N₄O₂ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	76.29	8.18	9.88
実測値	76.27	8.32	9.83

実施例 23.

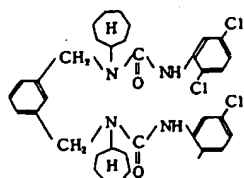


1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(2,4-メトキシフェニル)ウレイド)メチル]ベンゼン

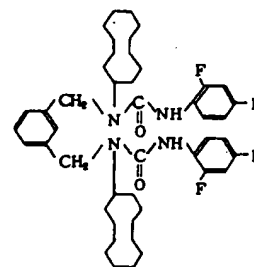
- (i) mp 160 ~ 162 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 627 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₀H₃₀N₄O₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	72.81	8.04	8.94
実測値	72.78	8.07	8.90

実施例 24.



実施例 22.



1,3-ビス[[1-シクロドデシル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)メチル]ベンゼン

- (i) mp 166 ~ 167 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 779 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₄₀H₅₂N₄O₂F₄ として)

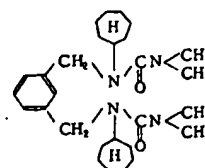
	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	70.92	8.02	7.19
実測値	71.01	8.16	7.05

1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(2,5-ジクロロフェニル)ウレイド)メチル]ベンゼン

- (i) mp 153 ~ 155 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 705 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₀H₂₄N₄O₂Cl₄ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	61.37	6.01	7.95
実測値	61.27	5.93	7.93

実施例 25.



N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.6 g および トリエチルアミン 0.44 g をメチレンクロライド 20 ml に溶解し室温下、N,N'-ジメチルカルバミン酸クロリド 0.47 g を含むメチレン

クロライド 5 ml を滴下し 12 時間 攪拌した。ついで水、希塩酸、水で順次洗浄し乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3,3-ジメチルウレイド)メチル]ベンゼン 0.24 g を油状物として得た。

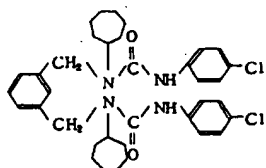
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

2.80 (12H, s), 4.24 (4H, s)

(ii) Mass (FAB) m/z 471 ($M^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}), 1654, 1492, 1460, 1174

実施例 26.



N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.5 g を n-ヘキサン 50 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながら 4-クロロフェニルイソシアネート

トロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン

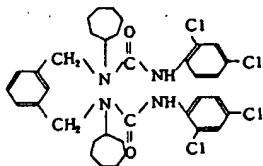
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

4.52 (4H, s), 6.56 (2H, s), 8.04 (4H, d)

(ii) Mass (FAB) m/z 657 ($M^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}) 1674, 1542, 1504, 1334

実施例 28.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレイドメチル]ベンゼン

(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

4.56 (4H, s), 6.75 (2H, s), 8.18 (2H, d)

(ii) Mass (FAB) m/z 765 ($M^+ + 1$)

(iii) IR (cm^{-1}) 1678, 1582, 1518, 1302

0.25 g を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、無晶質状の 1,3-ビス[[3-(p-クロロフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン 0.9 g を得た。

(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

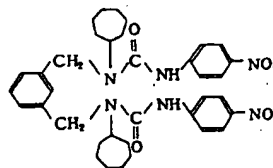
1.20~2.20 (26H, m), 4.48 (4H, s), 1.12 (2H, s)

(ii) Mass (FAB) m/z 635 (M^+)

(iii) IR (cm^{-1}) 1646, 1526, 1496

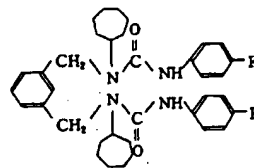
実施例 26 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 27.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-ニ

実施例 29



N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.5 g を n-ヘキサン 50 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながら 4-フルオロフェニルイソシアネート 0.46 g を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下する。室温で 2 時間攪拌後析出固体をろ取し、n-ヘキサンで洗浄後メタノールで再結晶して 1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-フルオロフェニル)ウレイド]ベンゼン 0.75 g を得た。

(i) mp 183~185°C

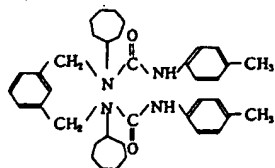
(ii) Mass (FAB) m/z 603 ($M^+ + 1$)

(iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.74	7.36	9.29
実測値	71.70	7.37	9.29

実施例 29 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 30.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-トリル)ウレイド]メチル]ベンゼン

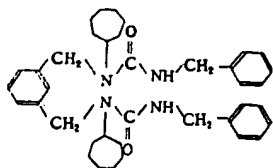
- (i) mp 147~148°C
 (ii) Mass (FAB) m/z 595 ($M^+ + 1$)
 (iii) 元素分析値 ($C_{38}H_{50}N_4O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	76.73	8.47	9.42
実測値	76.83	8.56	9.35

- (i) mp 165~167°C
 (ii) Mass m/z 607 ($M^+ + 1$)
 (iii) 元素分析値 ($C_{38}H_{52}N_4O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	75.20	10.30	9.23
実測値	74.90	10.44	8.95

実施例 33.

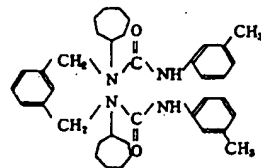


1,3-ビス[(3-ベンジル-1-シクロヘブチルウレイド)メチル]ベンゼン

- (i) mp 173~174°C
 (ii) Mass (FAB) m/z 595 ($M^+ + 1$)
 (iii) 元素分析値 ($C_{38}H_{50}N_4O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	76.73	8.47	9.42
実測値	76.74	8.52	9.35

実施例 31.

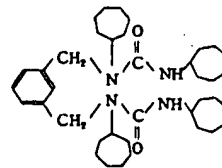


1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(m-トリル)ウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) mp 171~173°C
 (ii) Mass m/z 595 ($M^+ + 1$)
 (iii) 元素分析値 ($C_{38}H_{50}N_4O_2$ として)

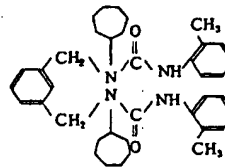
	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	76.73	8.47	9.42
実測値	76.65	8.54	9.27

実施例 32.



1,3-ビス[(1,3-ジシクロヘブチルウレイド)メチル]ベンゼン

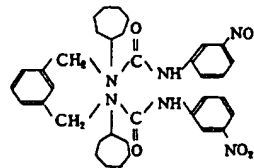
実施例 34.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(o-トリル)ウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) mp 183~185°C
 (ii) Mass (FAB) m/z 595 ($M^+ + 1$)
- | | C (%) | H (%) | N (%) |
|-----|-------|-------|-------|
| 計算値 | 76.73 | 8.47 | 9.42 |
| 実測値 | 76.67 | 8.50 | 9.33 |

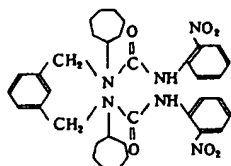
実施例 35.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(m-ニトロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) mp 200 ~ 201 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 657 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₀H₂₄N₆O₆ として)
- | | C (%) | H (%) | N (%) |
|-----|-------|-------|-------|
| 計算値 | 65.84 | 6.75 | 12.80 |
| 実測値 | 65.53 | 6.68 | 12.84 |

実施例 36.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(3-ニトロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン

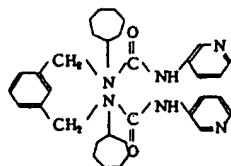
- (i) mp 144 ~ 145 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 657 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₀H₂₄N₆O₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	65.84	6.75	12.80
実測値	65.63	6.71	12.86

N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.5 g を n-ヘキサン 50 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながらベンジルイソチオシアネート 0.5 g を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下する。室温で 12 時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、無品質状の 1,3-ビス[[3-ベンジル-1-シクロヘブチル(チオウレイド)メチル]ベンゼン 0.78 g を得た。

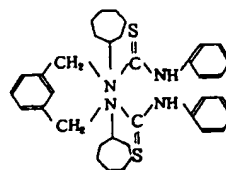
- (i) ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm)
 4.56 (4H, s), 4.74 (4H, d)
 (ii) Mass (FAB) m/z 627 (M⁺+1)
 (iii) IR (cm⁻¹) 1526, 1380, 1324

実施例 39.



N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.5 g を含む乾燥トルエン 30 ml に β-ピリジン

実施例 37.

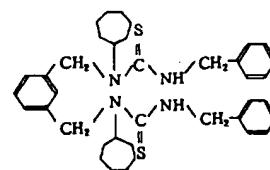


N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.5 g を n-ヘキサン 50 ml に溶解し、氷冷下攪拌しながらフェニルイソチオシアネート 0.45 g を含む n-ヘキサン 5 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌後析出固体をろ取し、メタノールで再結晶して 1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-フェニル(チオウレイド)メチル]ベンゼン 0.65 g を得た。

- (i) mp 146 ~ 148 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 599 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₀H₂₆N₄S₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.20	7.74	9.35
実測値	72.21	7.84	9.07

実施例 38.



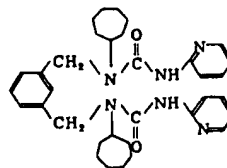
カルボン酸アジド 0.5 g を加えた後 1 時間加熱還流する。発泡が止まった後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した後エチルエーテルで結晶化して 1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(3-ビリジル)ウレイド]メチル]ベンゼンを 0.5 g 得た。

- (i) mp 125 ~ 127 °C
 (ii) Mass (FAB) m/z 569 (M⁺+1)
 (iii) 元素分析値 (C₃₄H₂₄N₆O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.80	7.80	14.78
実測値	71.97	7.76	14.65

実施例 39 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 40.

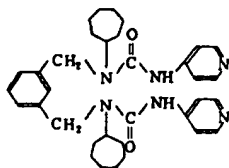


1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(2-

ピリジル)ウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
4.55 (4H, s), 7.56 (2H, dd), 7.65 (2H, dd)
- (ii) Mass (FAB) m/z 569 ($M^+ + 1$)
- (iii) IR (cm^{-1}) 1670, 1518, 1434, 1302

実施例 41.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(4-ピリジル)ウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) mp 119 ~ 121 $^{\circ}\text{C}$
- (ii) Mass (FAB) m/z 569 ($M^+ + 1$)
- (iii) 元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_2$ として)

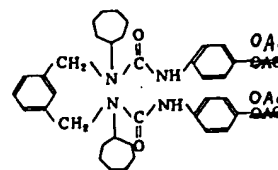
	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	71.80	7.80	14.78
実測値	71.68	7.77	14.87

(実施例 28 の化合物) 3 g を含む N,N' -ジメチルホルムアミド 50 ml に 10% Pd カarbon 粉末 300 ml を加えた後水素還元を行う。所定水素ガスを吸収させた後触媒を濾別し母液を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより 1,3-ビス[[3-p-アミノフェニル]-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン 1.5 g を無晶性粉末として得た。さらに塩酸含有エタノールで処理して得た固体を含水エタノールで再結晶して 1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-ニトロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 2 塩酸塩 1.1 g を得た。

- (i) mp 228 ~ 232 $^{\circ}\text{C}$ (dec)
- (ii) Mass (FAB) m/z 597 ($M^+ + 1$)
- (iii) 元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	64.56	7.52	12.55
実測値	64.28	7.53	12.48

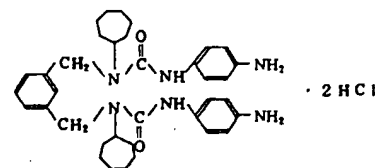
実施例 42.



1,3-ビス[[3-(p-アセトキシフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン

- (i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
2.28 (6H, s), 4.50 (4H, s), 6.90 (4H, d)
- (ii) Mass (FAB) m/z 683 ($M^+ + 1$)
- (iii) IR (cm^{-1}) 1766, 1652, 1532, 1510

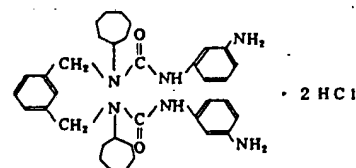
実施例 43.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-ニトロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン

実施例 43 と同様にして以下の化合物を得た。

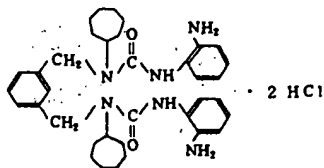
実施例 44.



1,3-ビス[[3-(m-アミノフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン 2 塩酸塩

- (i) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)
4.56 (4H, s), 8.60 (2H, s)
- (ii) Mass (FAB) m/z 597 ($M^+ + 1$)
- (iii) IR (cm^{-1}) 1642, 1610, 1542, 1496

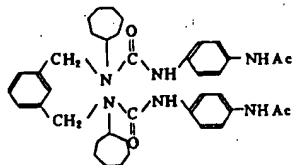
実施例 45.



1,3-ビス[[3-(p-アミノフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン 2塩酸塩

- (i) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)
4.56 (4H, s), 8.65 (2H, s)
- (ii) Mass (FAB) m/z 597 ($M^+ + 1$)
- (iii) IR (cm^{-1}) 1636, 1522, 1458

実施例 46.



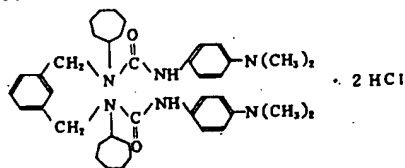
1,3-ビス[[3-(p-アミノフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン (実施例 43 の化合物) 0.47 g, 37% ホルマリン 0.31 g を含むエタノール 20 ml に酸化白金 50 ml を加え水添する。所定の水素ガスを吸収させた後触媒を分別し母液を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し無晶状の 1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 0.37 g を得た。さらにこれに塩酸含有エタノールを処理して得た固体をエタノールにて再結晶することにより, 1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-ジメチルアミノ)フェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 2塩酸塩 0.25 g を得た。

- (i) mp 168~170°C
- (ii) Mass (FAB) m/z 653 ($M^+ + 1$)
- (iii) 元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$ として)
- | | C(%) | H(%) | N(%) |
|-----|-------|------|-------|
| 計算値 | 66.19 | 8.05 | 11.58 |
| 実測値 | 66.21 | 7.87 | 11.41 |

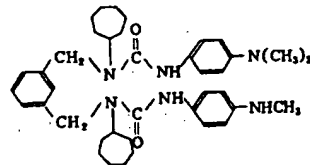
1,3-ビス[[3-(p-アミノフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン (実施例 43 の化合物) 0.29 g, トリエチルアミン 0.12 g を含むジクロロメタン 30 ml に氷冷下, 撈拌しながらアセチルクロリド 92 略を含むジクロロメタン 5 ml を滴下する。室温で 2 時間撈拌後反応液を希塩酸, 水で洗浄し減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し無晶状の 1,3-ビス[[3-(p-アセトアミドフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン 150 略を得た。

- (i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
2.10 (6H, s), 4.08 (4H, s), 7.00 (4H, d)
- (ii) Mass (FAB) m/z 681 ($M^+ + 1$)
- (iii) IR (cm^{-1}) 1666, 1650, 1614, 1556

実施例 47.



実施例 48.

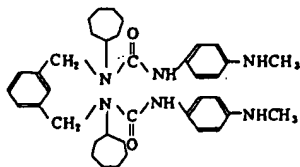


1,3-ビス[[3-(p-アミノフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン (実施例 43 の化合物) 1 g, 35% ホルマリン 0.29 g を含むエタノール 50 ml に酸化白金 100 略を加え水添する。水素ガスの吸収が止まった後触媒を分別し母液を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して無晶状の 1-[[1-シクロヘブチル-3-(p-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]-3-[[1-シクロヘブチル-3-(p-メチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 0.19 g を得た。

- (i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
2.74 (3H, s), 2.84 (6H, s), 4.46 (4H, s)
- (ii) Mass (FAB) m/z 638 (M^+)
- (iii) IR (cm^{-1}) 1648, 1520, 1320, 1240

実施例 48 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 49.



1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-メチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン

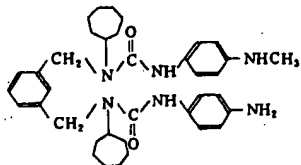
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

2.76 (6H, s), 4.46 (4H, s), 6.46 (4H, d)

(ii) Mass (FAB) m/z 624 (M^+)

(iii) IR (cm^{-1}) 1648, 1522, 1488, 1464

実施例 50.



を加え氷冷下濃塩酸で酸性とする。析出固体を回収しメタノールで再結晶して1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(p-ヒドロキシフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン1gを得た。

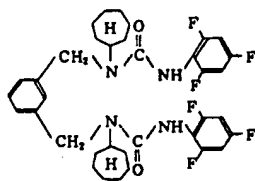
(i) mp 230~231°C

(ii) Mass (FAB) m/z 599 ($M^+ + 1$)

(iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	72.21	7.74	9.36
実測値	72.18	7.72	9.23

実施例 52.



N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシリレンジアミン 0.82g, 2,4,6-トリフルオロフェニルカルバミン酸フェニル 1.26g および 50 ml のトルエン混

1-[[3-(p-アミノフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]-3-[[1-シクロヘブチル-3-(p-メチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン

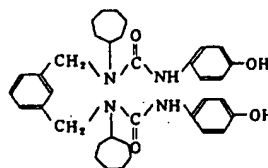
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

2.76 (3H, s), 4.48 (4H, s), 5.92 (2H, s)

(ii) Mass (FAB) 610 (M^+)

(iii) IR (cm^{-1}) 1648, 1520, 1238

実施例 51.



1,3-ビス[[3-(p-アセトキシフェニル)-1-シクロヘブチルウレイド]メチル]ベンゼン(実施例 42 の化合物) 2g, エタノール 30 ml, 5%炭酸ナトリウム水 30 ml を混ぜ 10 分間加熱還流する。エタノールを減圧留去した後、残留物に水

合物を1時間還流させた。生成した溶液を冷却し、50 ml づつの 1 N 水酸化ナトリウムで 2 回、次に食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をアセトンを用いて再結晶し、1,3-ビス[[1-シクロヘブチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 1.02g を得た。

(i) mp 107~108°C

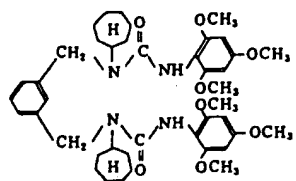
(ii) Mass (FAB) m/z 674 (M^+)

(iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{F}_6\text{O}_2$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	64.08	5.98	8.30
実測値	63.88	5.95	8.29

同様にして次の化合物を得た。

実施例 53.



1,3-ビス[[3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-1-シクロヘプテリウレイド]メチル]ベンゼン

(i) mp 133 ~ 134.5 °C

(ii) Mass (FAB) 747 (M⁺)

(iii) 元素分析値 (C₄₂H₅₀N₄O₆ として)

	C	H	N
計算値(%)	67.54	7.83	7.50
実測値(%)	67.07	7.84	7.33

塩酸を加え、溶媒を留去し、1,3-ビス-[[1-シクロヘプテリウレイド]-3-(*m*-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼン 2塩酸塩 0.25 g を無晶形粉末として得た。

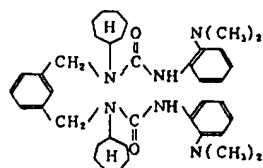
(i) ¹H-NMR (ジメチルスルホキシド-*d*₆, δ ppm)

3.13 (12H, s), 4.59 (4H, s)

(ii) Mass (FAB) m/z 653 (M⁺+1)

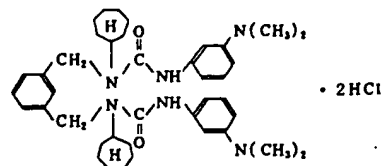
(iii) IR (cm⁻¹) 2936, 1654, 1540, 1464

実施例 55.



1,3-ビス[[3-(*o*-アミノフェニル)-1-シクロヘプテリウレイド]メチル]ベンゼン (実施例 45 の化合物) 0.6 g, 35% ホルムアルデヒド液 0.43 ml, アセトニトリル 50 ml および 50 ml のベンゼン混合物を室温下撹拌し、0.12 g の水素

実施例 54.



1,3-ビス[[3-(*m*-アミノフェニル)-1-シクロヘプテリウレイド]メチル]ベンゼン (実施例 44 の化合物) 0.50 g, 35% ホルムアルデヒド液 0.17 ml, アセトニトリル 30 ml および 100 ml のクロロホルム混合物を室温下撹拌し、0.11 g の水素化シアノホウ素ナトリウムを加えた。20時間撹拌後、35% ホルムアルデヒド液 0.17 ml および水素化シアノホウ素ナトリウム 0.11 g を加え2時間撹拌し、酢酸 1 ml を加え30分撹拌した。溶液を1N水酸化カリウム 50 ml で洗浄し、水層を100 ml のクロロホルムで3回抽出し、有機層を合一した後、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。エタノール性

化シアノホウ素ナトリウムを加えた。2時間撹拌後、35% ホルムアルデヒド液 0.43 ml および 0.12 g の水素化シアノホウ素ナトリウムを加え2時間撹拌した。1 ml の酢酸を加え30分撹拌した後に溶媒を減圧留去し、残留物に 50 ml の1N水酸化カリウムを加え、50 ml のクロロホルムで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水炭酸カリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、アセトンより再結晶し、0.16 g の1,3-ビス[[1-シクロヘプテリウレイド]-3-(*o*-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]ベンゼンを得た。

(i) mp 159 ~ 160 °C

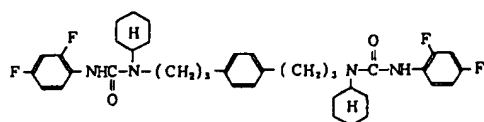
(ii) Mass (FAB) m/z 653 (M⁺)

(iii) 元素分析 (C₄₀H₅₀N₆O₂ として)

	C	H	N
計算値(%)	73.58	8.64	12.87
実測値(%)	73.42	8.75	12.76

実施例 56.

実施例 13 と同様にして以下の化合物を合成した。



1,4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] プロピル] ベンゼン

(i) mp 76~78 °C

(ii) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

2.64 (4H, t), 3.20 (4H, t), 6.26 (2H, d)

(iii) 元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	68.45	6.95	8.40
実測値(%)	68.66	7.13	8.22

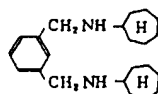
氷冷攪拌下イソフタル酸クロリド 17.0 g を加えた。室温下 2 時間攪拌後、反応液に水 500 ml を加えかきまぜながら濃塩酸を水層が弱酸性になるまで加える。析出した固体をろ取し、メチレンクロライド、水で順次洗浄後乾燥して N,N'-ジシクロヘブチルイソフタル酸アミド 28.7 g を得た。

(i) mp 285~286 °C

(ii) IR (cm^{-1}), 3264, 1648, 1632, 1560

(iii) Mass (EI, 1N BEAM) m/z 356 (M^+)

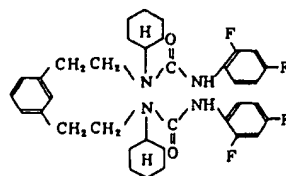
実施例 B



実施例 A で得た N,N'-ジシクロヘブチルイソフタル酸アミド 24.3 g をトルエン 500 ml に懸濁し、室温攪拌下、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム 70% トルエン溶液 96 ml を滴下した。3 時間加熱還流後、氷冷下 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 400 ml を少しずつ加えた後分液し、得たトルエン層を飽和食塩水で洗浄した。

実施例 57.

実施例 1 と同様にして以下の化合物を合成した。



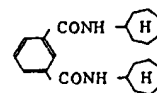
1,3-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド] エチル] ベンゼン

(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

2.88 (4H, t), 3.32 (4H, t), 6.38 (2H, d)

(ii) IR (cm^{-1}) 2944, 1654, 1522, 1432

実施例 A



シクロヘブチルアミン 20.8 g, トリエチルアミン 20.25 g をメチレンクロライド 500 ml に溶解し、

乾燥剤で乾燥後溶媒を留去し、N,N'-ジシクロヘブチル-m-キシレンジアミン 22.3 g を得た。

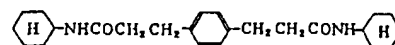
(i) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)

3.74 (4H, s), 7.08~7.36 (4H, m)

(ii) IR (cm^{-1}) 2936, 2860, 1462, 1114

(iii) Mass (FAB) m/z 329 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 C

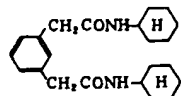


シクロヘキシルアミン 4.9 g, トリエチルアミン 5.4 g をメチレンクロライド 100 ml に溶解し、氷冷攪拌下 1,4-フェニレンジプロピオン酸クロライド 5.8 g を加える。室温下 3 時間攪拌後、反応液に水 500 ml を加えてかきまぜながら濃塩酸を水層が弱酸性になるまで加える。析出した固体をろ取し、メチレンクロライド、水で順次洗浄後乾燥して N,N'-ジシクロヘキシル-1,4-フェニレンジプロピオン酸アミド 7.4 g を得た。

- (i) mp 267~269℃
 (ii) IR (cm⁻¹) 3312, 1642, 1548

実施例 D

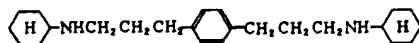
実施例 C と同様にして以下の化合物を合成した。



N,N'-ジシクロヘキシル-1,3-フェニレンジ
 酢酸アミド

- (i) mp 221~222℃
 (ii) IR (cm⁻¹) 3304, 2944, 1646, 1550

実施例 E



N,N'-ジシクロヘキシル-1,4-フェニレンジ
 プロピオン酸アミド 1.5 g を乾燥テトラヒドロフラ
 ン 20 ml に混和し、アルゴン気流中、氷冷下、ボラ

N,N'-ジシクロヘキシル-1,3-フェニレンジ
 エチルアミン

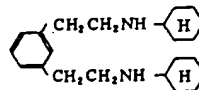
- (i) ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm)
 2.90 (8H, t)
 (ii) IR (cm⁻¹) 2936, 2856, 1452, 1130

ン-硫化ジメチル錯体 2.4 ml を滴下後 4 時間加熱還
 流した。次いで氷冷下メタノール 0.33 ml を加え室温
 で 30 分攪拌後、再び氷冷下濃塩酸 2 ml 加え 30 分
 加熱還流した。反応液を氷冷し析出する固体をろ
 取しエーテルで洗った後、得た固体をクロロホル
 ムに溶解し水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性
 とし、クロロホルム層を乾燥後溶媒を減圧留去し、
 油状の N,N'-ジシクロヘキシル-1,4-フェニレ
 ンジプロピルアミン 1.3 g を得た。

- (i) ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm)
 7.12 (4H, s)
 (ii) IR (cm⁻¹) 2936, 2856, 1516, 1452
 (iii) Mass (EI) m/z 356 (M⁺)

実施例 F

実施例 E と同様にして以下の化合物を合成した。



特許出願人 山之内製薬株式会社

代理人 弁理士 藤 野 清 也

弁理士 長 井 省 三

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

C 07 C 275/36
275/40
335/12
C 07 D 213/75

6761-4H
6761-4H
7419-4H
8314-4C

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.